

SELF-MUTILATION INHIBITOR

Publication number: JP2005289886 (A)

Publication date: 2005-10-20

Inventor(s): SAWAGUCHI SATOKO; MORI TOMOHISA

Applicant(s): SAWAGUCHI SATOKO

Classification:

- international: C07D221/26; A61K31/135; A61K31/439; A61K31/4468; A61K31/451; A61K31/485; A61K31/55; A61K45/00; A61P25/04; A61P25/36; C07D211/32; C07D211/58; C07D223/14; C07D453/06; C07D489/02; C07D211/32; C07D211/58; C07D221/26; C07D223/14; C07D453/06; C07D489/02; C07D221/00; A61K31/135; A61K31/439; A61K31/4468; A61K31/451; A61K31/485; A61K31/55; A61K45/00; A61P25/00; C07D211/00; C07D223/00; C07D453/00; C07D489/00; C07D211/00; C07D221/00; C07D223/00; C07D453/00; C07D489/00; (IPC-1-7): C07D211/32; C07D211/58; C07D221/26; C07D223/14; C07D453/06; C07D489/02; A61K31/485; A61K31/135; A61K31/439; A61K31/4468; A61K31/451; A61K31/55; A61K45/00; A61P25/04; A61P25/36

- European:

Application number: JP20040107683 20040331

Priority number(s): JP20040107683 20040331

Abstract of JP 2005289886 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine for controlling self-mutilation induced by a central nervous system stimulant such as an analeptic drug and induced on malady, particularly ataxia complex, Lesch-Nyhan syndrome, Tourette's syndrome, and Cornelia de Lange syndrome. ;

SOLUTION: This self-mutilation inhibitor contains one or more oploid receptors as the active ingredients. ; COPYRIGHT: (C)2006,JPO&NCIPI

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-289886

(P2005-289886A)

(43) 公開日 平成17年10月20日(2005.10.20)

(51) Int. Cl.⁷

F1

テーマコード(参考)

A61K 31/485

A61K 31/485

4C034

A61K 31/135

A61K 31/135

4C054

A61K 31/439

A61K 31/439

4C064

A61K 31/4488

A61K 31/4488

4C084

A61K 31/451

A61K 31/451

4C086

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-107683 (P2004-107683)

(71) 出願人 504130681

(22) 出願日

平成16年3月31日(2004.3.31)

澤口 聡子

東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科

大学医学部法医学教室内

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人 100076691

弁理士 増井 忠武

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自傷行動抑制薬

(57) 【要約】

【課題】覚醒剤等の中枢神経興奮薬によって誘発される、及び病態時、特に、統合失調症、Lesch-Nyhan syndrome、Tourette's syndrome 及びCornelia de Lange syndromeなどにおいて誘発される自傷行動を抑制する医薬を開発する。

【解決手段】1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬を用いる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 種または 2 種以上のオピオイド受容体作用薬を有効成分として含む自傷行動抑制薬。

【請求項 2】

オピオイド受容体作用薬がモルヒネ、ブプレノルフィン、アヘン、オキシコドン、ペチジン、フェンタニル、ペンタゾシン、トラマドール、ブトルファノール、エブタゾシンから選択される 1 種または 2 種以上の化合物である、請求項 1 記載の自傷行動抑制薬。

【請求項 3】

病態時に誘発される自傷行動を抑制する、請求項 1 または 2 記載の自傷行動抑制薬。

【請求項 4】

薬物投与時に誘発される自傷行動を抑制する、請求項 1 または 2 記載の自傷行動抑制薬。

【請求項 5】

薬物が、メタンフェタミン、アンフェタミン、コカイン、及びガフェイン等の中枢神経興奮薬である、請求項 4 記載の自傷行動抑制薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1 種または 2 種以上のオピオイド受容体作用薬を有効成分として含む自傷行動抑制薬に関する。

【背景技術】

【0002】

アンフェタミンやメタンフェタミン等の中枢神経興奮薬は、種々の薬理作用を有している。しかし、メタンフェタミンやアンフェタミンには依存性があるため、覚醒剤取締法によってその使用が厳しく規制されている。

アンフェタミン類は、交感神経興奮作用を有し、気分を高揚させ、疲労感を減じる。また、呼吸中枢を刺激し、視床下部に作用して食欲減少作用を示す。アンフェタミンは、精神病、神経症、抑うつ状態を誘発する。さらに動物に大量に与えると、無目的にある行為を反復する常同行動を誘発する。反復連用で食欲減退作用などには耐性を生じるが、自発運動や常同行動誘発の感受性は増加する（逆耐性現象）。ヒトが乱用すると幻覚、妄想など妄想型結合失調症に似た覚醒剤結合失調症を生じる。

メタンフェタミンは、わが国ではヒロポンとして知られており、中枢神経、特に大脳に強い刺激作用を有し、また、血管及び平滑筋を作用点とする交感神経興奮薬で、覚醒アミンの 1 種である。アンフェタミンに比べて、中枢神経興奮作用がより強く、心血管系への末梢刺激作用は弱い。血管運動神経虚脱または血圧低下の血圧回復時に静注または筋注する。また、メタンフェタミンの使用により覚醒剤結合失調症に近似の症状を呈するので、分裂病の病因研究に用いられている。

【0003】

一方、アンフェタミンやメタンフェタミン等の中枢神経興奮薬を大量に使用することによって、自傷行動が発現することが知られている。本発明者らは、高用量のメタンフェタミン（20 mg/kg）を ddY 系雄性マウス（5 週令）1 群 7 匹の皮下に投与することにより、30 分から 1 時間をピークにした、胸の皮を激しく引っ張るもしくは噛むといった自傷行動を観察した。

このような自傷行動は統合失調症でも認められ、ヒトの Lesch-Nyhan syndrome、Tourette's syndrome 及び Cornelia de Lange syndrome 等の自傷のモデルとされている。また、覚醒剤投与時ならびにフラッシュバック発現時に、爪剥ぎ行動などの自傷行動が発現することも知られている。

10

20

30

40

50

これまでに、中枢神経興奮薬により自傷行動が発現すること、及び自傷モデルの妥当性について幾つかの報告がなされている（非特許文献1～3を参照）。また、メタンフェタミンの神経毒性についても報告されている（非特許文献4または5を参照）。

【非特許文献1】Int. J. Neuroscience, 18 (2000) 521-530

【非特許文献2】Pharmacol. Biochem. Behavior, 17 (1982) 613-617

【非特許文献3】Pharmacol. Biochem. Behavior, 63 (1999) 361-366

【非特許文献4】日本神経精神薬理学雑誌, 22:35-47 (2002)

10

【非特許文献5】Journal of Pharmacological Sciences, 92, 178-195 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

解決しようとする問題点は、現状では上述のような自傷行動を抑制することができない点である。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、モルヒネ、ブプレノルフィンのようなオピオイド受容体作用薬を用いることにより、自傷行動をほぼ完全に抑制することができることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成した。

20

【0006】

すなわち、本発明は、1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬を有効成分として含む自傷行動抑制薬を提供する。

また、本発明は、1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬を用いることを特徴とする自傷行動の抑制方法を提供する。

さらに、本発明は、自傷行動抑制薬の製造における1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬の使用を提供する。

加えて、本発明は、1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬及び使用説明書を含む自傷行動を抑制するための医薬キットを提供する。

30

【発明の効果】

【0007】

本発明の自傷行動抑制薬は、これまでに適切な処置手段のなかった自傷行動の抑制に極めて優れた効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明において「1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬を有効成分として含む自傷行動抑制薬」とは、1種または2種以上のオピオイド受容体作用薬及び医薬上許容しうる担体を含む、自傷行動を抑制するための医薬組成物を意味する。また、本発明において「担体」とは医薬品製造の技術分野で周知である任意の添加剤を意味する。そのような担体として、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、分散剤、補助剤、甘味剤、着色剤、風味剤、緩衝剤、防腐剤、保存剤、結合剤、安定剤、滑沢剤、潤滑剤、着色料、pH調整剤、界面活性剤等が例示され、目的とする剤形に応じて必要なものを選択することができる。

40

【0009】

本発明において「オピオイド受容体作用薬」とは、オピオイド受容体作動薬及び／またはオピオイド受容体拮抗薬を意味する。本発明において用いられるオピオイド受容体作用薬としては、例えば、モルヒネ（ μ -受容体作動薬）、ブプレノルフィン（麻薬拮抗性鎮痛薬）、トランス（±）-3, 4-ジクロロ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジ

50

ニル)シクロヘキシル]ベンゼンアセトアミド(以下、U-50, 488Hと略す)(κ -受容体作動薬)、アヘン、オキシコドン、ペチジン、フェンタニル、ペンタゾシン、トラマドル、ブトルファンール、エプタゾシン等が挙げられる。

本発明において用いられるオピオイド受容体作用薬において光学異性体が存在する場合は、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物(ラセミ体等)は全て本発明に含まれる。本発明の自傷行動抑制薬としてはいずれを用いてもよい。

本発明において用いられるオピオイド受容体作用薬がアルカロイドである場合、当該アルカロイドは遊離の形で用いてもよいが、酸との塩の形で用いることもできる。塩を形成する酸としては、たとえば、塩酸、炭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、燐酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

本発明の自傷行動抑制薬は、薬物投与時に誘発される自傷行動のみではなく、病態時、特に、統合失調症、Lesch-Nyhan syndrome、Tourette's syndrome 及びCornelia de Lange syndromeなどにおいて誘発される自傷行動に対しても抑制効果を有する。自傷行動を誘発する薬物であればその種類は特に限定されないが、例えば、メタンフェタミン、アンフェタミン、コカイン、及びカフェイン等の中樞神経興奮薬が挙げられる。

【0010】

本発明の自傷行動抑制薬は、一般的に、注射剤として投与される。しかし、経口で、例えば、錠剤、カプセル剤、液剤の形態で投与することもできる。さらに、投与は直腸から、例えば、座薬として投与してもよい。

本発明の自傷行動抑制薬の投与量は、対象となる患者(ヒト)またはヒト以外の動物の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができる。例えば、ヒトに対する非経口投与(静注、筋注、皮下注)の場合の体重1kg当りの1日量は、0.01~500mg/kg/dayの用量で使用される。また経口投与の場合は、例えば、0.05~2500mg/kg/dayの用量で使用される。さらに、座薬の場合には、例えば、0.001~20mg/kg/dayの用量で使用される。例えば、モルヒネを用いる場合は、経口薬、注射剤、座薬が好ましく、ブプレノルフィンを用いる場合は、注射剤、座薬が好ましい。

【0011】

本発明の自傷行動抑制薬は、通常、有効成分以外の薬理学的に許容できる担体含有し、公知の製剤学的方法により製剤化される。例えば、経口投与用製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤が挙げられ、非経口投与用製剤としては注射剤を挙げることができる。薬理学的に許容できる担体としては、上述の種々の添加剤を適宜組み合わせ使用することができる。

錠剤、カプセル剤に混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントゴム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳酸またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤が用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記の材料にさらに油脂のような液状単体を含有することができる。

注射のための無菌組成物は、注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80、HCO-50と併用してもよい。

油性液としてはゴマ油、大豆油が挙げられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フ

エノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンブルに充填されるか、シリンジに充填し、そのまま使用できるようにすることも可能である。

【試験例 1】

【0012】

ddY 系雄性マウス（5 週令）1 群 7 匹を個別に測定ケージに入れ、1 時間以上馴化（habituation）を行った後、メタンフェタミンを 20 mg/kg 皮下投与し、各マウスの行動を観察した。具体的には、メタンフェタミン皮下投与 15 分前にモルヒネを投与し、メタンフェタミン投与後 15 分毎に 3 分間自傷行動を測定し、スコアリングした。

結果を図 1 に示す。図 1 からモルヒネを 20 mg/kg 投与するとメタンフェタミン誘発自傷行動をほぼ完全に抑制することが分かる。

なお、図 1 において、各記号は次の意味を有する。

MAP：メタンフェタミン

MOR：モルヒネ

SAL：生理食塩水

MAP-SAL：メタンフェタミンの生理食塩水溶液のみを投与した群

MAP-5MOR：メタンフェタミン皮下投与 15 分前にモルヒネ 5 mg/kg を投与した群

MAP-10MOR：メタンフェタミン皮下投与 15 分前にモルヒネ 10 mg/kg を投与した群

MAP-20MOR：メタンフェタミン皮下投与 15 分前にモルヒネ 20 mg/kg を投与した群

Time after administration (min)：メタンフェタミン投与後の時間（分）

SIB score：自傷行動スコア

3：3 分間激しい自傷行動が認められる。

2：3 分間中 1 分以上自傷行動が認められる。

1：自傷行動が認められる。

0：自傷行動が認められない。

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

*** $P < 0.001$ vs. MAP-SAL 群

【試験例 2】

【0013】

メタンフェタミン皮下投与 15 分前にモルヒネの代わりにブプレノルフィンを投与したことを除いて、試験例 1 と同様にして、各マウスの自傷行動を測定し、スコアリングした。

結果を図 2 に示す。図 2 からブプレノルフィンを 2 mg/kg 投与するとメタンフェタミン誘発自傷行動をほぼ完全に抑制することが分かる。

なお、図 2 において、各記号は次の意味を有する。

MAP：メタンフェタミン

BUP：ブプレノルフィン

SAL：生理食塩水

MAP-SAL：メタンフェタミンの生理食塩水溶液のみを投与した群

MAP-0.125BUP：メタンフェタミン皮下投与 15 分前にブプレノルフィン 0.125 mg/kg を投与した群

MAP-0.5BUP：メタンフェタミン皮下投与 15 分前にブプレノルフィン 0.5 mg/kg を投与した群

MAP-2BUP：メタンフェタミン皮下投与 15 分前にブプレノルフィン 2 mg/kg を

投与した群

Time after administration (min) : メタンフェタミン投与後の時間 (分)

SIB score : 自傷行動スコア

- 3 : 3 分間激しい自傷行動が認められる。
- 2 : 3 分間中 1 分以上自傷行動が認められる。
- 1 : 自傷行動が認められる。
- 0 : 自傷行動が認められない。

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs. MAP-SAL 群

10

【試験例 3】

【0014】

結果を図 3 に示す。図 3 から U-50, 488H を 10 mg/kg 投与するとメタンフェタミン誘発自傷行動を部分的に抑制することが分かる。

なお、図 3 において、各記号は次の意味を有する。

MAP : メタンフェタミン

USO : U-50, 488H (トランス- (±) -3, 4-ジクロロ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル) シクロヘキシル] ベンゼンアセトアミド)

SAL : 生理食塩水

MAP-SAL : メタンフェタミンの生理食塩水溶液のみを投与した群

20

MAP-1USO : メタンフェタミン皮下投与 15 分前に U-50, 488H を 1 mg/kg を投与した群

MAP-10MOR : メタンフェタミン皮下投与 15 分前に U-50, 488H を 3 mg/kg を投与した群

MAP-20MOR : メタンフェタミン皮下投与 15 分前に U-50, 488H を 10 mg/kg を投与した群

Time after administration (min) : メタンフェタミン投与後の時間 (分)

SIB score : 自傷行動スコア

- 3 : 3 分間激しい自傷行動が認められる。
- 2 : 3 分間中 1 分以上自傷行動が認められる。
- 1 : 自傷行動が認められる。
- 0 : 自傷行動が認められない。

30

** $P < 0.01$ vs. MAP-SAL 群

【0015】

上述のように、本発明の薬剤組成物は、1 種もしくはそれ以上の薬剤学的に許容し得る担体を含む薬剤組成物として、目的とする投与経路に応じ、適当な任意の形態にて投与することができる。投与経路は非経口の経路であっても経口の経路であってもよい。

【産業上の利用可能性】

【0016】

40

自傷行動は、覚醒剤等の中枢神経興奮薬のみではなく、病態時、特に、統合失調症、Lesch-Nyhan syndrome、Tourette's syndrome 及び Cornelia de Lange syndrome などにおいても誘発される。本発明の自傷行動抑制薬はいずれの自傷行動に対しても有効である。特に、ドパミン神経系の異常時に誘発される自傷行動の抑制薬として有用であることから、臨床上の応用が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

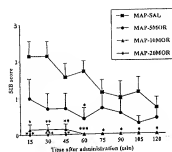
【図 1】メタンフェタミン誘発自傷行動に対するモルヒネ投与の効果を示すグラフである。

50

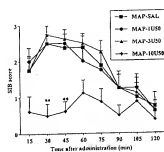
【図 2】メタンフェタミン誘発自傷行動に対するブプレノルフィン投与の効果を示すグラフである。

【図 3】メタンフェタミン誘発自傷行動に対する U-50, 488 H 投与の効果を示すグラフである。

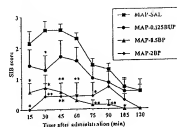
【図 1】



【図 3】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/36
 // C 0 7 D 211/32
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 221/26
 C 0 7 D 223/14
 C 0 7 D 453/06
 C 0 7 D 489/02

F I

A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/36
 C 0 7 D 211/32
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 221/26
 C 0 7 D 223/14
 C 0 7 D 453/06
 C 0 7 D 489/02

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

(72)発明者 滝口 聡子

東京都新宿区河田町 8 - 1 東京女子医科大学医学部法医学教室内

(72)発明者 森 友久

東京都新宿区河田町 8 - 1 東京女子医科大学医学部法医学教室内

F ターム (参考) 4C034 DM06

4C054 AA02 CC02 CC03 DD01 EE01 FF05 FF30 FF33
 4C064 AA08 CC01 DD01 EE05 FF03 GG04
 4C084 AA17 MA52 MA60 MA66 NA14 ZA032 ZC392
 4C086 AA01 AA02 BC21 BC27 BC32 CB15 CB17 CB23 MA01 MA04
 MA52 MA60 MA66 NA14 ZA03 ZC39
 4C206 AA01 AA02 FA14 MA01 MA04 MA72 MA80 MA86 NA14 ZA03
 ZC39